

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
9 de Junio de 2005 (09.06.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/051903 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07C 401/00 (74) Mandatarios: CURELL SUÑOL, Marcelino etc.; Dr. Ing. M. Curell Suñol I.I.S.L., Passeig de Gràcia 65 bis, E-08008 Barcelona (ES).

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2004/000511

(22) Fecha de presentación internacional:
17 de Noviembre de 2004 (17.11.2004)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P200302806
28 de Noviembre de 2003 (28.11.2003) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
LABORATORIOS VIÑAS S.A. [ES/ES]; Provença 386,
E-08025-Barcelona (ES).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): BUX-
ADE VIÑAS, Antonio [ES/ES]; Corcega 163,
E-08036-Barcelona (ES). CONCHILLO TERUEL,
Antonio [ES/ES]; Lepanto 343-345, E-08025-Barcelona
(ES). MOLA SOLER, Carlos [ES/ES]; Amsterdam 3,
E-08005-Barcelona (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

WO 2005/051903 A1

(54) Title: VITAMIN D-DERIVED MONOHALOGENOVINYL COMPOUNDS

(54) Título: COMPUESTOS MONOHALOGENOVINILDERIVADOS DE VITAMINA D

(57) Abstract: The invention relates to novel vitamin D-derived compounds containing a monohalovinyl residue at position C-20. The invention also relates to a method of obtaining said novel compounds, consisting in reacting an aldehyde precursor with a haloform in the presence of Cr²⁺ salts.

(57) Resumen: Se describen nuevos compuestos derivados de vitamina D que contienen un resto monohalovinílico en la posición C-20. Se describe también un procedimiento para obtener los nuevos compuestos, consistente en hacer reaccionar un precursor aldehídico con un haloformo en presencia de sales de Cr²⁺.

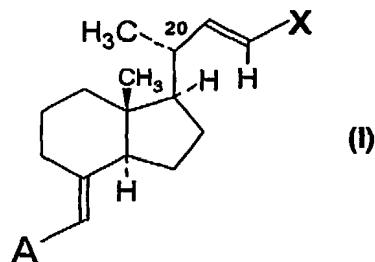
COMPUESTOS MONOHALOGENOVINILDERIVADOS DE VITAMINA D

5

DESCRIPCION**Campo de la Invención**

10 La presente invención se refiere a nuevos (C20)-monohalogenovinilderivados de fórmula (I)

15



y a un procedimiento para obtener dichos compuestos.

20

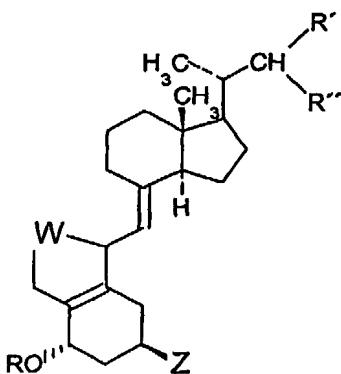
Antecedentes de la Invención

25 Los intermedios derivados de vitamina D con grupos reactivos en C-20 son ampliamente usados en la síntesis de derivados de vitamina D con utilidad, o potencial utilidad, en diferentes campos terapéuticos, por ejemplo: enfermedades del metabolismo óseo, enfermedades caracterizadas por la alteración de la diferenciación y proliferación celular (dermatología y oncología), etc.

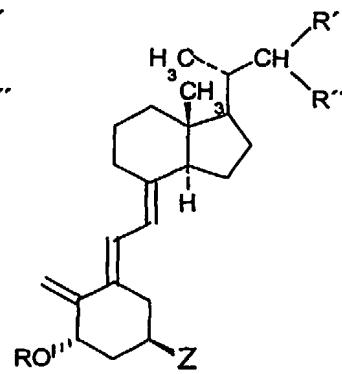
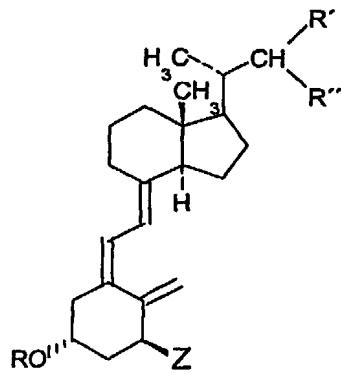
30 La química de los esteroides, tanto de sistemas cílicos cerrados como abiertos, es un química compleja por la concurrencia simultánea en las moléculas de diversa funcionalización y varios centros quirales, por lo que existe un interés especial en las reacciones y reactivos que permitan mayor selectividad y especificidad en los productos de reacción.

En la solicitud de patente europea EP78704-A1 se describen intermedios para la síntesis de derivados de vitamina D que responden las fórmulas generales:

5



10



(II)

(III)

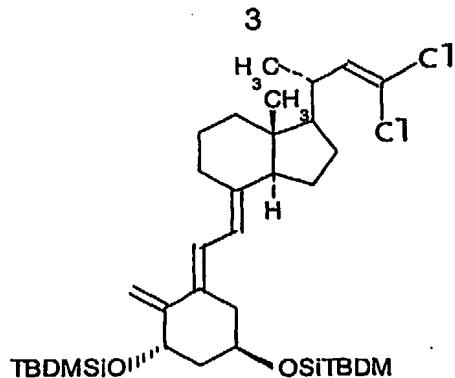
(IV)

15

en las que, entre muchas otras posibilidades, R' y R'' pueden representar un grupo alquilideno opcionalmente sustituido. No obstante, en la mencionada solicitud de patente no se describe ni un solo caso concreto de compuesto en el que las mencionadas posiciones configuren un doble enlace sustituido con un solo átomo de halógeno. Además, los intermedios antes mencionados se preparan mediante reacción de Wittig sobre el aldehído precursor.

En la solicitud de patente WO92/03414-A se describe el compuesto 1(S),3(R)-bis – (tert-butildimetilsiloxi)-20(R)-(2,2-diclorovinil)-9,10-seco-pregna-5(E),7(E),10(19)-trieno como intermedio para obtener análogos de la vitamina D que presentan, al menos, un triple enlace en la cadena lateral en C-20 (se reivindica también el correspondiente derivado dibromado), y en el artículo de Calverley *et al.* (*Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*), Vol. 3, Nº 9, pp. 1841-1844 (1993) se describe con el mismo objetivo, como precursor de alquino, el compuesto de fórmula (V) (isómero 30 20(S) correspondiente).

5



10

Estos compuestos dihalogenados, aunque estructuralmente parecidos a los monohalogenoderivados objeto de esta invención, son en realidad diferentes en su estructura, en su síntesis y en su reactividad, ya que difícilmente se pueden obtener, a partir de los diahalogenados, alquenos libres de halógeno en un solo paso, lo cual es fácilmente alcanzable a partir de los monohalogenados. Tampoco se han descrito mono- o diyodoalquenilderivados, considerados más interesantes debido a la mayor reactividad del yodo.

Los autores de la presente invención han descubierto que los nuevos compuestos útiles que poseen un grupo monohalovinílico como cadena lateral unida a C-20 permiten una nueva ruta sintética capaz de proporcionar derivados de la vitamina D, útiles farmacológicamente, con mejores rendimientos y mayor estereo-selectividad, sencillez metodológica y menos subproductos o impurezas. Por ejemplo, estos alquenilmonohaloderivados son susceptibles de ser usados para preparar gran variedad de compuestos organometálicos por substitución del halógeno por un metal, los cuales son usados satisfactoriamente para la formación de nuevos enlaces C-C.

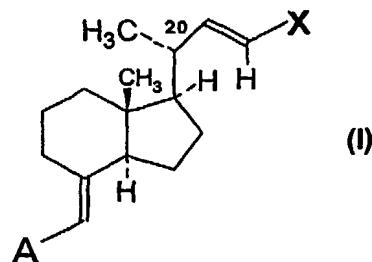
Así pues, el objeto de la presente invención son nuevos compuestos útiles para la obtención de derivados de la vitamina D que poseen un grupo monohalovinílico como cadena lateral unida a C-20.

Además, forma también parte del objeto de la presente invención, un procedimiento para preparar dichos compuestos.

Descripción detallada de la Invención

Los nuevos compuestos responden a la fórmula general (I)

5

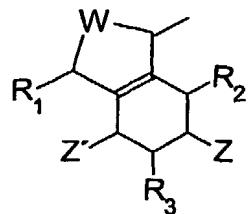


10

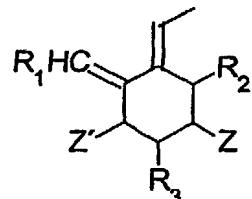
en la que:

- X representa un átomo de halógeno seleccionado entre cloro, bromo y yodo y
- A se selecciona entre cualquiera de los restos que responden a las fórmulas generales (A1), (A2) y (A3)

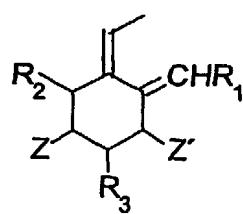
20



(A1)



(A2)



(A3)

25

en las que:

- Z y Z' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, un grupo hidroxilo y un grupo hidroxilo protegido -OR, en el que el R es un grupo protector de hidroxilo; en una realización particular, R es cualquiera de los grupos protectores de hidroxilo descritos en Green TW et al. "Protective groups in Organic Synthesis", Tercera Edición(1999), Ed.John Wiley & Sons(ISBN 0-471-16019-9);
- W representa un dienófilo seleccionado entre SO_2 y un compuesto diacilazo tal como 4-fenil-1,2,4-triazolina-3,5-diona o ftalazina-1,4-diona; y

- R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, un grupo hidroxilo, eventualmente protegido con un grupo protector de hidroxilo, tal como cualquiera de los grupos protectores de hidroxilo antes indicados, alquilo C₁-C₆ o alquenilo C₁-C₆, opcionalmente sustituidos con halógeno, hidroxilo, ciano o amino; o un grupo dialquil(C₁-C₅)éter o alquil(C₁-C₅)amino.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alquil" o "alquilo" se refiere a un radical derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. Asimismo, el término "alquenilo" se refiere a un radical derivado de un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada.

De manera preferida X es un átomo de yodo e, independientemente, también resulta preferido que W sea el grupo SO₂.

15 También resultan preferidos los compuestos en los que R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno e hidroxilo, siendo especialmente preferido el caso en el que R₁, R₂ y R₃ son simultáneamente hidrógeno.

Resultan también preferidos los compuestos en los que Z y Z' se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxilo y un grupo hidroxilo protegido RO- en el que el grupo protector se selecciona entre los silitéteres y los ésteres carboxílicos descritos en el libro de Green TW et al, antes mencionado.

Son especialmente preferidos los compuestos en los que simultáneamente :

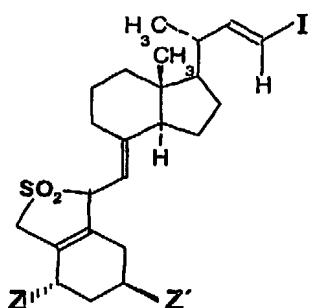
25

- X es un átomo de yodo,
- W es el grupo SO₂
- R₁, R₂ y R₃ son hidrógeno,
- Z y Z' se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxilo y un grupo hidroxilo protegido -OR en el que el grupo protector se selecciona entre los silitéteres y los ésteres carboxílicos descritos en el libro de Green TW et al, antes mencionado,

Y, en particular, los que responden a las siguientes fórmulas (IA1), (IA2) y (IA3):

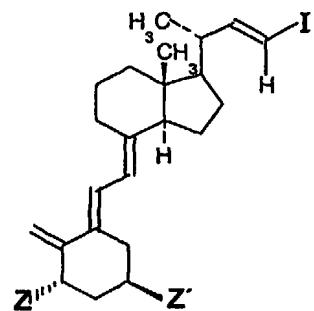
6

5

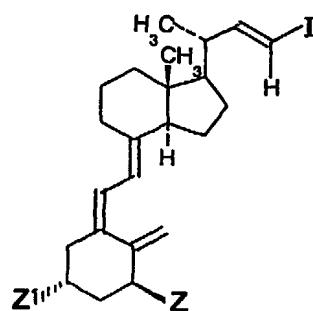


(IA1)

10



(IA2)



(IA3)

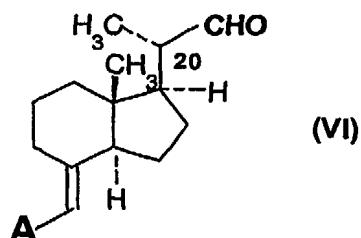
15

	Z	Z'
IA1a/IA2a/IA3a	TBDMSiO	TBDMSiO
IA1b/IA2b/IA3b	AcO	AcO
IA1c/IA2c/IA3c	HO	HO

en las que TBDMS y Ac representan las siglas universalmente aceptadas para, respectivamente, el grupo *tert*-butildimetsilílico y el grupo acetilo.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse mediante la reacción de un aldehído de fórmula general (VI)

25



en la que A tiene el significado antes expresado, con un haloformo seleccionado entre 30 cloroformo, bromoformo y yodoformo, en presencia de una sal o complejo de cromo bivalente (Cr^{2+}), y, si se desea, convertir el compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) deseado.

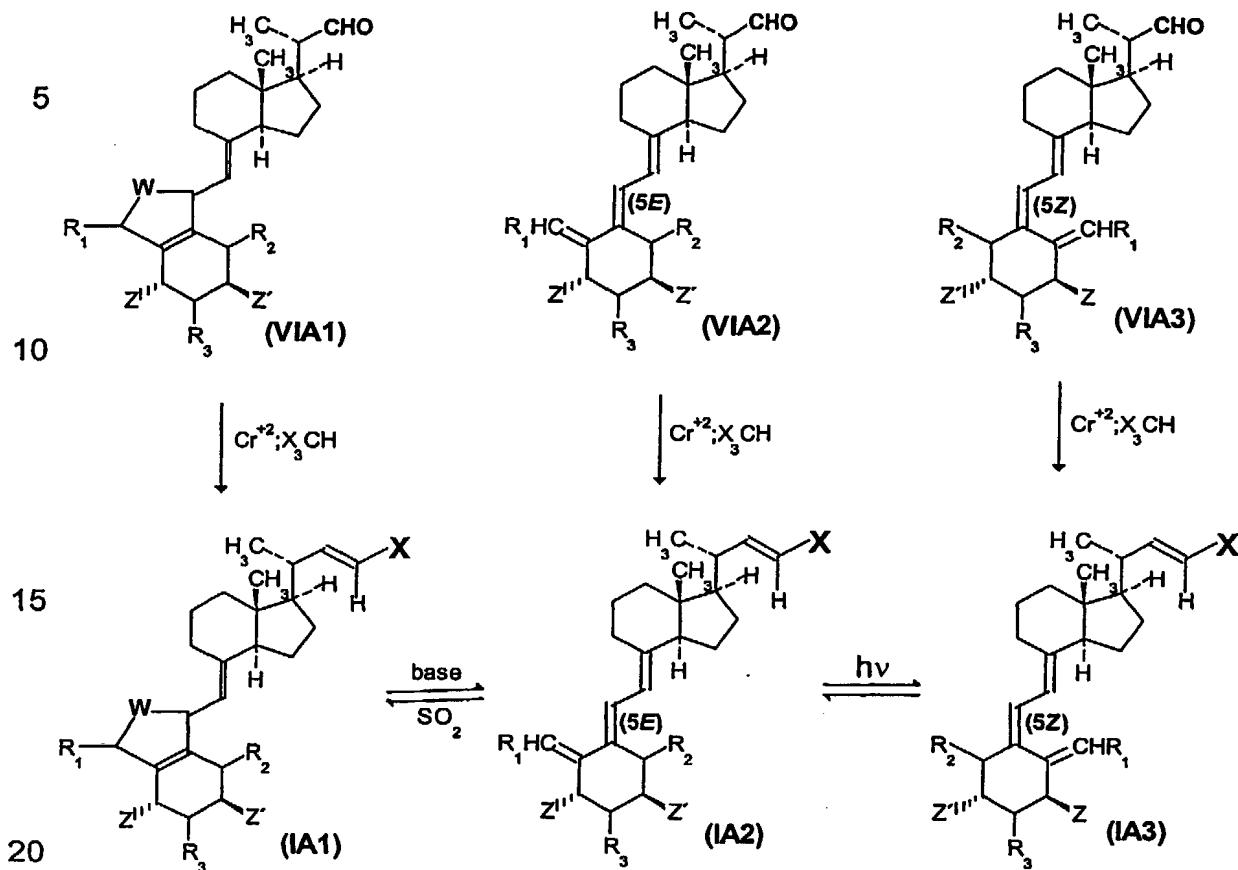
En el caso de que el aldehído de partida tenga un resto A diferente del que finalmente se desea obtener, el proceso se complementa de la forma siguiente:

- cuando en el aldehído (VI) de partida el resto A responde a la fórmula general (A1) 5 y se desea obtener el compuesto de fórmula (I) en el que A es el resto de fórmula general (A2), el producto obtenido de la reacción del aldehído con el haloformo en presencia de una sal o complejo de Cr²⁺ se hace reaccionar con una base,
- cuando en el aldehído (VI) de partida el resto A responde a la fórmula general (A1) 10 y se desea obtener el compuesto de fórmula (I) en el que A es el resto de fórmula general (A3), el producto obtenido de la reacción del aldehído con el haloformo en presencia de una sal o complejo de Cr²⁺ se hace reaccionar, en primer lugar, con una base, y, posteriormente, se somete a irradiación lumínica UV o VIS hasta obtener la configuración 5(Z), y

15

- cuando en el aldehído (VI) de partida el resto A responde a la fórmula general (A2) y se desea obtener el compuesto de fórmula (I) en el que A es el resto de fórmula general (A3), el producto obtenido de la reacción del aldehído con el haloformo en presencia de una sal o complejo de Cr²⁺ se somete a irradiación 20 lumínica UV o VIS hasta obtener la configuración 5(Z).

todo ello según se representa en el esquema siguiente:



Esquema 1

25

Aunque la reacción de aldehídos con iones metálicos del tipo Cr^{2+} ya era conocida, no había sido aplicada hasta la fecha a compuestos esteroideos, y los autores de la presente invención han descubierto que, sorprendentemente, dicha reacción aplicada a los aldehídos de fórmula (VI) permite obtener los halovinilderivados de fórmula (I) con un elevado rendimiento y una estereoselectividad hacia la forma *trans* entre C-22 y C-23 que puede llegar a ser de hasta 98% en el caso de los yodovinilderivados, mientras que los métodos clásicos basados en la reacción de Wittig empleando como reactivo $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHX}$ (JACS, 108, 7408, 1986) proporcionan rendimientos más bajos y un grado de estereoselectividad muy inferior. Otros métodos conocidos, tales como la

adición de hidruros metálicos/yodo sobre alquinos obtenidos a partir de aldehídos, son más complejos y, aunque manifiestan una buena estereoselectividad, la misma no siempre se orienta hacia la obtención de la forma *trans* entre C-22 y C-23.

5 Los aldehídos de partida de fórmula (VI) son conocidos y pueden ser obtenidos mediante los métodos descritos, por ejemplo, en la solicitud de patente europea EP78704-A1, en Calverley MJ, *Tetrahedron* Vol. 43, Nº 20, pp. 4609-4619 (1987), en DeLuca et al. *Tetrahedron Letters*, Vol. 28, Nº 49, pp. 6129-6132 (1987) y en DeLuca et al. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 3450-3457.

10

La reacción de los aldehídos de fórmula (VI) con el haloformo en presencia de sales bivalentes de cromo puede ser efectuada en un disolvente polar aprótico, preferiblemente del tipo éter y más preferiblemente en tetrahidrofurano (THF), a una temperatura comprendida entre -50°C y +30°C.

15

La sal de cromo bivalente preferida es el cloruro de Cr²⁺ (CrCl₂), aunque también puede ser utilizada una sal obtenida *in situ* a partir de una sal de cromo trivalente, mediante reducción de la misma con: un hidruro metálico, tal como por ejemplo el hidruro de aluminio y litio (LiAlH₄); tetrakis(dimetilaminoetileno); electroreducción; y 20 manganoso metálico —estos últimos en presencia de clorotrimetilsilano— o bien utilizando cloruro de cromo (CrCl₂) en pequeñas cantidades que se regeneran con el sistema Mn/clorotrimetilsilano.

25 Los compuestos de fórmula (I) en los que A es el resto de fórmula general (A2) pueden también obtenerse a partir de los compuestos de fórmula (I) en los que A es el resto de fórmula general (A1), mediante la eliminación del dienófilo W por tratamiento con una base cuando éste es SO₂. A la inversa, los compuestos de fórmula general (IA1) pueden también obtenerse a partir de (IA2) y (IA3) por reacción con SO₂ líquido a -10°C.

30

Por su parte, los compuestos de fórmula (I) en los que A es el resto de fórmula general (A3), con configuración 5(Z), pueden también obtenerse a partir de los compuestos de fórmula (I) en los que A es el resto de fórmula general (A2), que poseen configuración 5(E), mediante irradiación lumínica. La irradiación puede

10

llevarse a cabo en presencia de yodo o de seleniuro de difenilo y luz difusa, o bien en presencia de fotosensibilizadores derivados de antraceno, acridina o fenacina y luz ultravioleta. En todos estos casos se obtienen mezclas *cis/trans* en diferentes proporciones.

5

Los compuestos de fórmula (I) en los que Z y/o Z' son grupos hidroxilo protegidos (-OR) pueden ser transformados en los grupos hidroxilo libres mediante cualquiera de las técnicas de desprotección bien conocidas por el experto, por ejemplo las descritas en el libro de Green TW antes citado. Dichos grupos hidroxilo libres pueden a su vez 10 volver a ser protegidos o ser acilados, si así se desea, mediante técnicas convencionales bien conocidas por el experto, todo ello sin afectar al grupo halovinilo unido a C-20.

Como ruta sintética resulta preferida la que partiendo de (VIA1) rinde (IA1) y después 15 (IA2) ó (IA3). En la obtención de los aldehídos (VIA2) y (VIA3) siempre se produce cierta racemización en el carbono C-20. En la ruta antes mencionada, uno de los objetivos de esta invención, no se produce racemización en C-20 en ningún paso, lo que constituye una ventaja, ya que no hay que realizar costosas etapas de purificación. Cuando se obtienen nuevos compuestos a partir de los aldehídos (VIA2) 20 o (VIA3), normalmente se utilizan los aldehídos crudos, pero la purificación tiene que llevarse a cabo más adelante en los productos de reacción que se obtengan con estos aldehídos. Por el contrario, los procesos de purificación serán innecesarios cuando los compuestos se preparen a partir de los yododerivados obtenidos y descritos en esta invención, puesto que en el proceso de obtención de dichos 25 yododerivados, no se produce racemización en C-20 y, por consiguiente, se parte de yododerivados estereoquímicamente puros.

Como ventaja adicional, cabe resaltar, como ha sido indicado antes, que el doble enlace halogenovinílico que se forma es *trans*, frente a otros métodos que dan 30 mezclas *cis/trans* en mayor o menor proporción.

En otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de dichos compuestos de fórmula general (VI) para obtener un compuesto de fórmula general (I).

EJEMPLOS

Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR, δ) se han realizado a 300 y 200 MHz en solución de CDCl_3 usando TMS o CHCl_3 de standard interno. Las constantes de acoplamiento J se dan en Hertz (s=singulete, d=doblete, t=triplete, dd=doble doblete, AB=sistema AB, m=multiplete y ba=banda ancha o suma de varias señales).

Los espectros de infrarrojos (IR) se han realizado mediante pastillas de KBr y se dan sólo la frecuencias más intensas o características en cm^{-1} .

La cromatografía analítica de alta presión (HPLC) se ha realizado con una columna de fase normal: Hypersil de 5 micras y 4,6x100 mm y como eluyentes mezclas de hexano y dicloroetano o acetato de etilo, dependiendo del tipo de compuesto a eluir y a analizar.

La cromatografía preparativa de alta presión se ha realizado en una columna Microporasil de 10x250 mm o en PrePac Waters con cartuchos de Sílicagel de 40x100 mm.

La cromatografía de capa fina (TLC) se ha realizado con placas Merck de Sílicagel 60 F254.

La cromatografía preparativa flash se ha realizado con Sílicagel de 60 A y 35-70 micras y a una presión de 0, 75-1,0 atmósferas.

Las reacciones fotoquímicas con luz ultravioleta se han realizado con una lámpara TQ 500 Z2 Heraeus.

Las disoluciones se han secado sobre sulfato sódico anhidro contenido un 5% de Na_2SO_4 anhidro y un 5% de K_2CO_3 anhidro; se han filtrado y se han concentrado en un evaporador rotatorio.

30 DMAP significa: dimetilaminopiridina.
EBM significa: éter *t*-butilmétílico.
TBDMS: *tert*-butildimetsilsilil.

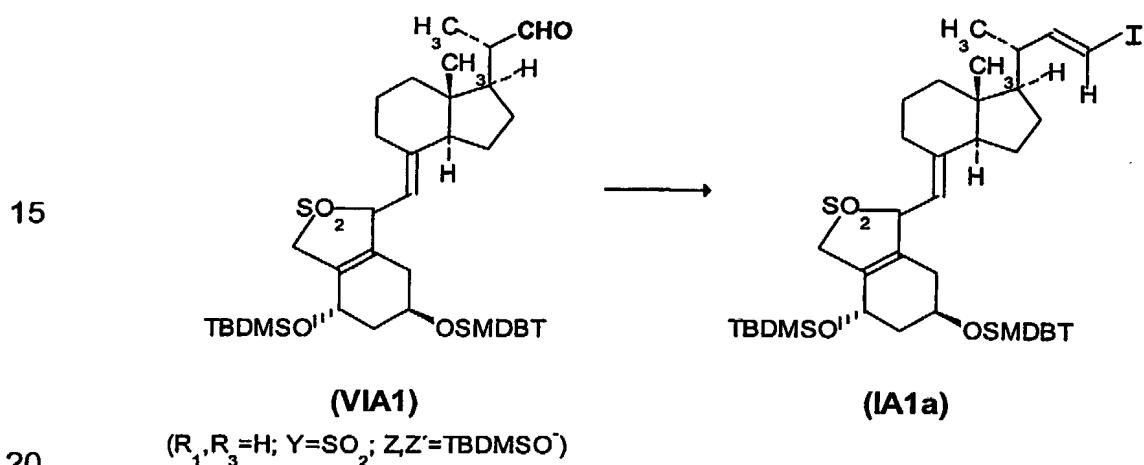
12

Las reacciones se han llevado a cabo siempre con la mayor ausencia posible de luz, para evitar isomerizaciones *cis/trans*.

Todas las reacciones se han realizado en atmósfera de nitrógeno, siendo necesario excluir totalmente la presencia de O₂ y H₂O en las reacciones que interviene el Cr⁺², debiéndose incluso, pesar el reactivo en atmósfera de nitrógeno.

Ejemplo 1 Preparación del compuesto de fórmula (IA1a)

10



A un reactor conteniendo 3,0 g de CrCl₂ y 15 ml de THF se añade una di-solución de 2,37 g del aldehído (VIA1) y 2,92 g de I₃CH en 15 ml de THF, mediante una cánula y presión de N₂, con rigurosa exclusión del oxígeno y humedad. La presión se regula para que la velocidad de adición sea tal que la temperatura se mantenga entre -5 y + 5°C. Acabada la adición se mantiene esta temperatura hasta que un control por TLC indica prácticamente la desaparición del aldehído (usualmente 2-3 horas). Entonces se añaden 40 ml de hexano y 40 ml de salmuera, se agita 20 minutos y se deja decantar (manteniendo atmósfera de N₂). Se separa la fase superior y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro conteniendo un 10% de sulfito sódico y finalmente se filtra por sílicagel flash, eluyendo con hexano/THF al 10%. Las fracciones que contienen el producto se reúnen y se rotavaporan a 40°C, obteniéndose una masa cristalina amarilla. Ésta se disuelve

13

en Hexano/Cl₂CH₂ 4:1 y se cromatografía sobre Silicagel, eluyendo con mezclas de hexano/Cl₂CH₂, empezando por 4:1 y acabando con Cl₂CH₂ puro. Las fracciones que contienen los dos aductos isómeros se reúnen y se rotavaporan, obteniéndose 2,28 g (rendimiento 80%) de un sólido cristalino blanco.

5

¹H RMN (CDCl₃): Isómero S (C-6): 0,07 y 0,08 (s, 12H (CH₃Si)), 0,66 (s, 3H (C-18), 0,87 y 0,89 (2s, 18H ((CH₃)₃C)), 1,05 (d, J: 6,6 Hz, 3H (C-21)), 3,60 y 3,94 (AB, J: 16 Hz, 2H (C-19)), 4,18 (m, 1H(C-3)), 4,37 (m, 1H (C-1)), 4,64 y 4,71 (AB, J: 10 Hz, 2H (C-6/C-7)), 5,94 (d, J: 14,2 Hz (C-23)), 6,35 y 6,39 (dd, J: 14,2 Hz (C-22)) ppm.

10 Isómero R (C-6): Tiene esencialmente el mismo espectro, excepto que C-18 tiene el singulete a 0,57 ppm.

IR (KBr): 1324 y 1095 cm⁻¹ (SO₂), 1260, 837 y 724 cm⁻¹ (grupos TBDMS) y 968 cm⁻¹ (CH=CH trans).

15 **Ejemplo 2 Preparación del compuesto de fórmula (IA1b)**

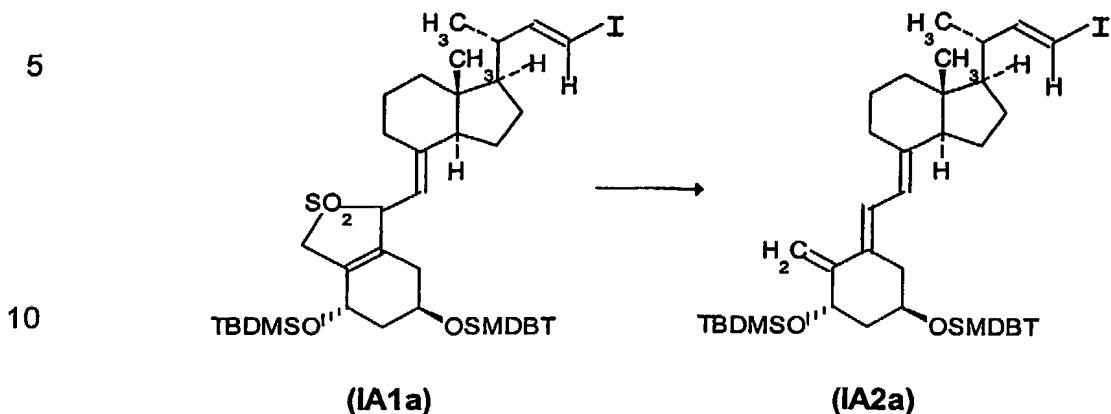
Por el mismo procedimiento del Ejemplo 1 se obtiene el compuesto (IA1b) a partir del correspondiente aldehído.

20 ¹H RMN (CDCl₃): Isómero S (C-6): 0,65 (s, 3H (C-18), 1,05 (d, J: 6,6 Hz, 3H (C-21)), 2,06 y 2,08 (2s, 2x3H (COOCH₃)), 3,75 (qAB, J: 16 Hz, 2H (C-19)), 4,70 (m, 2H (C-6 + C-7)), 5,18 (m, 1H (C-3)), 5,48 (m, 1H (C-1)), 5,94 (d, J: 14,4 Hz, 1H (C-23), 6,35 y 6,38 (dd, J: 14,4 Hz (C-22)) ppm.

Isómero R (C-6): Tiene esencialmente el mismo espectro, excepto que C-18 tiene el singulete a 0,57 ppm.

IR (KBr): 1738 (CO), 1317 y 1038 cm⁻¹ (SO₂), 1236 cm⁻¹ (C-O), 953 cm⁻¹ (CH=CH trans) cm⁻¹.

Ejemplo 3 Preparación del compuesto de fórmula (IA2a)



15 A un balón calentado a 80°C y conteniendo una mezcla de 3 g de NaHCO₃ y 21 ml de DMF se añaden 3 g de compuesto de fórmula (IA1a) y se mantiene esta temperatura hasta que se haya consumido prácticamente todo el producto de partida (1,30-3 horas, usualmente). Acabada la reacción se enfria hasta –10°C, se filtran los cristales y se lavan con DMF fría.

20 La masa cristalina se reparte entre hexano y agua, se separa la fase superior y se lava con salmuera y con tiosulfato sódico, se seca y se concentra, obteniéndose 2,47 g (rendimiento 90%) de un sólido cristalino blanco.

25 ¹H RMN (CDCl₃): 0,061 (s, 12H(CH₃-Si), 0,55 (s, 3H (C-18)), 0,86 y 0,90 (2s, 18H, ((CH₃)₃C)), 1,05 (d, J: 6,8 Hz, 3H (C-21), 4,22 (m, 1H (C-3)), 4,52 (m, 1H (C-1)), 4,94 y 4,95 (dd, J=2,1 Hz, 1H (C-19)), 4,98 (d, J: 1,6 Hz, 1H ((C-19)), 582 (d, J: 11,48 1H (C-7)), 5,93 (d, J: 14,4 Hz, 1H (C-23)), 6,36 y 6,40 (dd, J: 14,4 Hz, 1H (C-22)), 6,45 (d, J: 11,2 Hz, 1H (C-6)) ppm.

30 IR (KBr): 1251, 834 y 724 cm⁻¹ (grupos TBDMS), 1120 cm⁻¹ (C-O), 960 cm⁻¹ (CH= CH-I trans), 903 cm⁻¹ (C=CH₂).

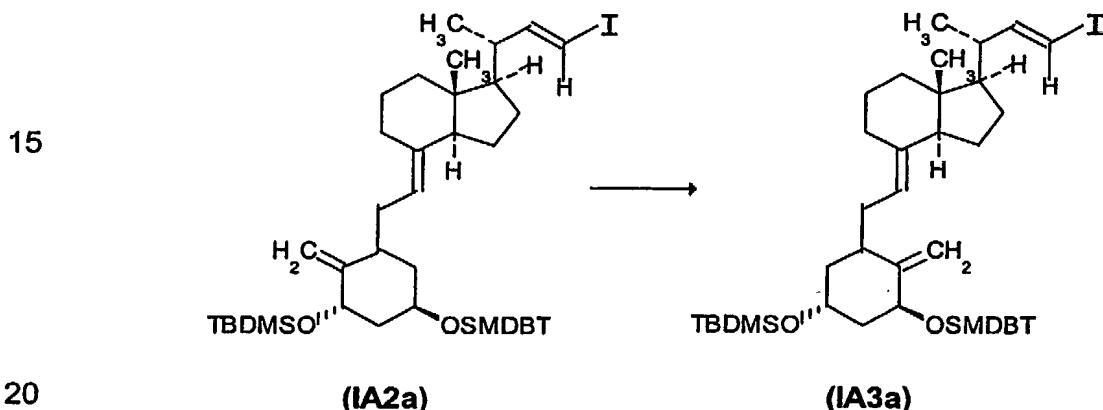
Ejemplo 4 Preparación del compuesto de fórmula (IA2b)

Por el mismo procedimiento del Ejemplo 3 se obtiene el compuesto (IA2b) a partir del compuesto (IA1b).

Los datos espectrales se adjuntan en el Ejemplo 7.

Ejemplo 5 Preparación del compuesto de fórmula (IA3a)

10



Una disolución de 6,2 g del compuesto (IA2a), 1,24 g de antraceno y 100 microlitos de trietilamina en 700 ml de tolueno se irradia con luz UV durante 45 min a temperatura ambiente pasando una fuerte corriente de N₂ a través de la solución.

Acabada la reacción se filtra, se concentra, se disuelve en 50 ml de pentano y 50 ml de hexano y se deja a -10°C para que cristalice el antraceno. Se filtra y se concentra, obteniéndose una espuma que se disuelve en hexano y se purifica por cromatografía semipreparativa eluyendo con hexano/diclorometano (6%), obteniéndose 3,1 g (50%) del compuesto (IA3a) en forma de sólido cristalino y 1,36 g (22%) del compuesto de partida (IA2a).

¹H RMN (CDCl₃): 0,060 (s, 12H, (CH₃-Si)), 0,54 (s, 3H (C-18)), 0,87 (s, 18H, ((CH₃)₃C), 1,05 (d, J: 6,8 Hz, 3H (C-21)), 4,19 (m, 1H (C-3)), 4,37 (m, 1H (C-1)).

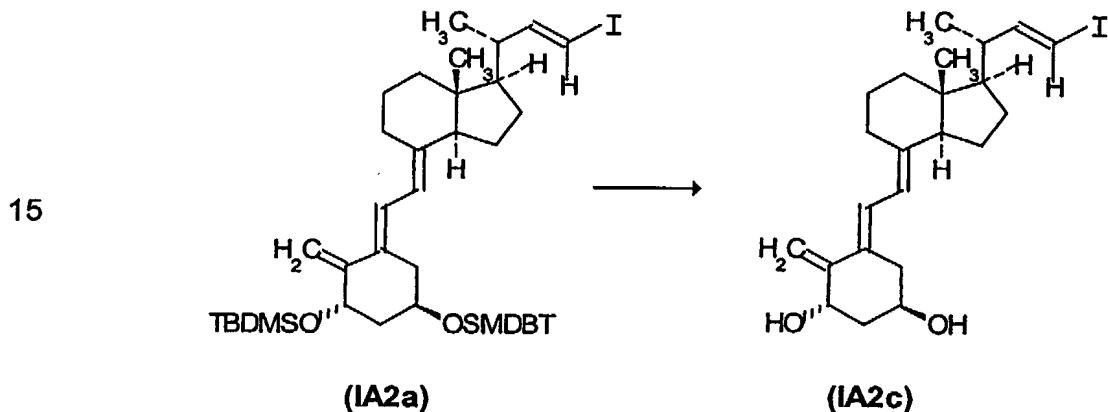
16

4,86 (d, J: 2,4 Hz, 1H (C-19), 5,18 (d, J: 1,8 Hz, 1H (C-19)), 5,92 (d, J: 14,2 Hz, 1H (C-23)), 6,01 (d, J: 11,4 Hz, 1H (C-7)), 6,23 (d, J: 11,4 Hz, 1H (C-6)), 6,35 y 6,40 (dd, J: 14,2 Hz, 1H (C-22)) ppm.

5 IR (KBr): 1255, 1084 cm⁻¹ (banda ancha que incluye la tensión C-O), 837 y 724 cm⁻¹ (grupos TBDMS), 960 cm⁻¹ (CH=CH trans) y 908 cm⁻¹ (C=CH₂).

Ejemplo 6 Preparación del compuesto de fórmula (IA2c)

10



20

Una disolución de 2,09 g del compuesto (IA2a) en 30 ml de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF, se calienta a 60°C durante 50 minutos. Se reparte entre 200 ml de EBM y 200 ml de salmuera y la fase orgánica separada se lava con 2x200 ml solución de bicarbonato sódico, se seca y se concentra. El crudo resultante se purifica por cromatografía flash, eluyendo con hexano/EBM 1:1 y después con EBM.

Las fracciones que contienen el compuesto (IA2c) se reúnen y se concentran dando 1,50 g (rendimiento 91%) de un sólido blanco.

30 ^1H RMN ($\text{CDCl}_3 + 5\% \text{ CD}_3\text{OD}$): 0,57 (s, 3H (C-18)), 1,06 (d, J: 6,6 Hz, 3H (C-21)), 4,23 (m, 1H (C-3)), 4,50 (m, 1H (C-13)), 4,98 (b.a., 1H (C-19)), 5,13 (d, J: 1,5 Hz, 1H (C-19)), 5,88 (d, J: 11,4 Hz, 1H (C-7)), 5,94 (d, J: 14,2 Hz, 1H (C-23)), 6,37 y 6,40 (dd, J: 14,2 Hz, 1H (C-22)), 6,57 (d, J: 11,4 Hz, 1H (C-6)) ppm.

17

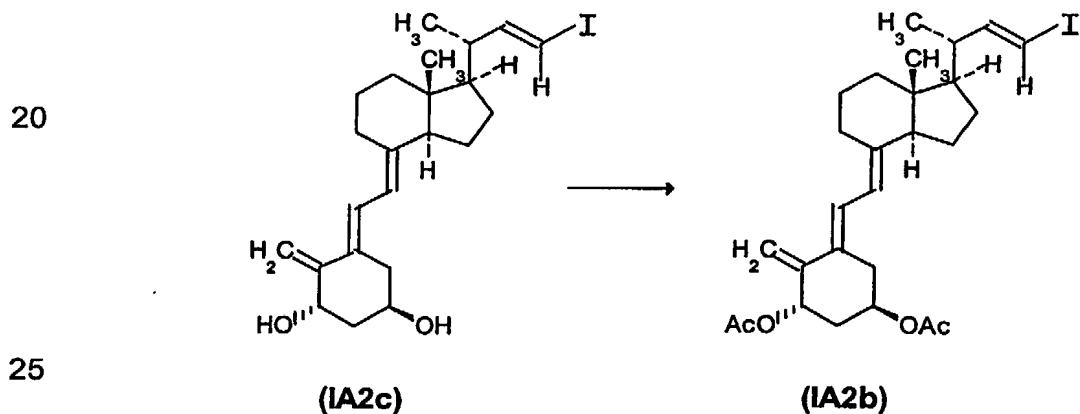
IR (KBr): 3600 -3100 cm⁻¹ (OH), 1048 y 1027 cm⁻¹ (C-O), 950 cm⁻¹ (CH=CH trans), 895 cm⁻¹ (C=CH₂).

Por el mismo procedimiento se obtiene el isómero *cis* (IA3c) a partir del 5 correspondiente *cis* (IA3a).

¹H RMN (CDCl₃ + 5% CD₃OD): 0,55 (s, 3H (C-18)), 1,05 (d, J: 6,6 Hz, 3H (C-21), 4,23 (m, 1H (C-3)), 4,43 (m, 1H (C-1)), 4,99 (b.a., 1H (C-19)), 5,33 (b.a., 1H (C-19)), 5,93 (d, J: 14,2 Hz, 1H (C-23)), 6,01 (d, J: 11,4 Hz, 1H (C-7)), 6,36 y 6,39 10 (dd, J: 14,2 Hz, 1H (C-22)), 6,37 (d, J: 11,4 Hz, 1H (C-6)) ppm.

IR (KBr): 3550-3100 cm⁻¹ (OH), 1060 y 1029 cm⁻¹ (C-O), 958 cm⁻¹ (CH=CH trans), 898 cm⁻¹ (C=CH₂).

15 **Ejemplo 7 Preparación del compuesto de fórmula (IA2b)**



A una mezcla de 1,56 g del compuesto (IA2c), 0,25 g de DMAP y 2 ml de Et₃N, en 25 ml de Cl₂CH₂ se le añaden 2 ml de anhídrido acético y se agita 30 min. Se 30 reparte entre 150 ml de EBM y salmuera y la fase orgánica se lava con solución de NH₄Cl, con solución de NH₄OH diluida, se seca y se concentra. El crudo resultante se purifica por cromatografía de flash, eluyendo con mezclas de Hexano/Cl₂CH₂ de 3:1 hasta Cl₂CH₂ puro, obteniéndose 1,65 g (rendimiento 91%) de una espuma blanca.

5 ^1H RMN (CDCl_3): 0,55 (s, 3H (C-18)), 1,05 (d, J: 6,6 Hz, 3H (C-21)), 2,03 (s, 3H, COCH₃ (C-1)), 2,05 (s, 3H, COCH₃ (C-3)), 4,97 (s, 1H (C-19)), 5,18 (m, 1H (C-31)), 5,19 (s, 1H (C-19)), 5,56 y 5,58 (dd, J: 5,8 Hz, 1H (C-1)), 5,81 (d, J: 11,4 Hz, 1H (C-7)), 5,94 (d, J: 14,2 Hz, 1H (C-23)), 6,36 y 6,41 (dd, J: 14,2 Hz, 1H (C-22)), 6,54 (d, J: 11,4 Hz, 1H (C-6)) ppm.

10 IR (KBr): 1735 cm⁻¹ (C=O), 1233 cm⁻¹, 1025 cm⁻¹ (C-O), 955 cm⁻¹ (C=Cl), 896 cm⁻¹ (C=CH₂).

Por el mismo procedimiento se obtiene el isómero *cis* (IA3b) a partir del correspondiente *cis* (IA3c).

15 ^1H RMN (CDCl_3): 0,52 (s, 3H (C-18)), 1,05 (d, J: 6,6 Hz, 3H (C-21)), 2,05 (s, 3H, COCH₃ (C-1)), 2,06 (s, 3H, COCH₃ (C-3)), 5,03 (b.a, 1H (C-19)), 5,18 (m, 1H (C-3)), 5,30 (b.a. 1H (C-19)), 5,46 (m, 1H (C-1)), 5,91 (d, J: 14,2 Hz, 1H (C-23)), 5,96 (d, J: 11,4 Hz, 1H (C-7)), 6,35 (d, J: 11,4 Hz, 1H (C-6)), 6,36 y 6,40 (dd, J: 14,2 Hz, 1H (C-22)) ppm

20 IR (KBr): 1735 cm⁻¹ (C=O), 1233 cm⁻¹ y 1025 cm⁻¹ (C-O), 957 cm⁻¹ (CH=CH trans), 897 cm⁻¹ (C=CH₂).

Ejemplo 8 Preparación del compuesto de fórmula (IA1c)

25 3,0 g del compuesto (IA2c) disueltos en 3 ml de Cl₂CH₂ y 0,5 ml de etanol se añaden a 10 ml d \acute{e} SO₂ líquido a una temperatura de -20°C. Se deja subir la temperatura hasta -10°C y se mantiene una hora a esa temperatura. Se destila el SO₂ y los disolventes y se obtiene el compuesto (IA2c) en forma de espuma blanca-amarillenta.

30 ^1H RMN ($\text{CDCl}_3 + 5\% \text{ CD}_3\text{OD}$): Isómero S (C-6): 0,65 (s, 3H (C-18), 1,06 (d, J: 6,6 Hz, 3H (C-21)), 3,86 (qAB, J: 15,6 Hz, 2H (C-19)), 4,22 (m, 1H (C-3)), 4,38 (m, 1H (C-1)) 4,70 (qAB, J: 10,2 Hz, 2H (C-6 + C-7)), 5,94 (d, J: 14,4 Hz, 1H (C-23), 6,36 y 6,39 (dd, J: 14,4 Hz (C-22)) ppm.

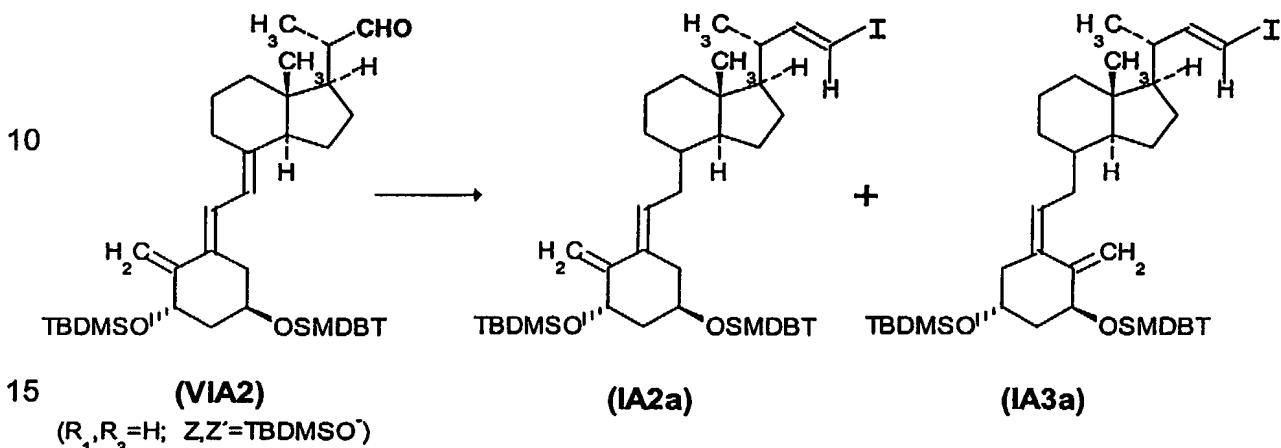
19

Isómero R (C-6): Tiene esencialmente el mismo espectro, excepto que C-18 tiene el singulete a 0,57 ppm.

IR (KBr): 3700-3000 (OH), 1305 y 1055 cm⁻¹ (SO₂), 1113 cm⁻¹ (C-O), 957 cm⁻¹ (CH=CH trans) cm⁻¹.

5

Ejemplo 9 Preparación de los compuestos de fórmula (IA2a) y (IA3a)



A una suspensión de 3,0 g de cloruro de cromo en 20 ml de THF anhidro enfriado a 0°C, se le añade gota a gota una solución de 2,30 g del aldehído (VIA2) y 3,14 g de yodoformo en 10 ml de THF anhidro. Cuando ha desaparecido el aldehído (TLC, hexano/éter dietílico 95:5, usualmente 2-3 horas) se añade NH₄Cl y se extrae con hexano. Se seca y se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica por chromatografía flash eluyendo con mezclas crecientes de Hexano/Cl₂CH₂ (del 2% al 50%).

Se obtienen 2,08 g (rendimiento 75%) de una mezcla de yododerivados *trans/cis* aproximadamente 2:1.

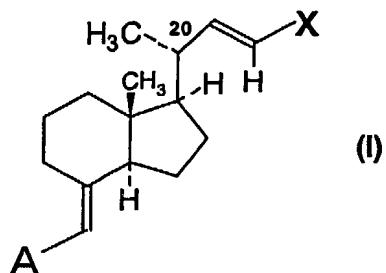
La mezcla se disuelve en hexano y se purifica por chromatografía semipreparativa eluyendo con hexano/diclorometano (6%), obteniéndose 0,62 g de compuesto (IA3a) y 1,41 g de compuesto (IA2a).

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)

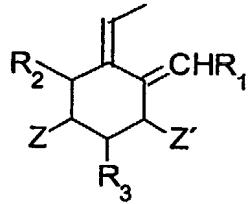
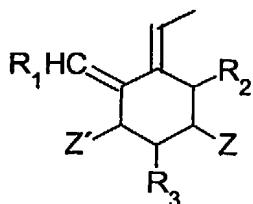
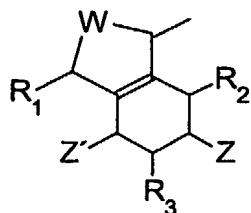
5



10 en la que:

- X representa un átomo de halógeno seleccionado entre cloro, bromo y yodo y
- A se selecciona entre cualquiera de los restos que responden a las fórmulas generales (A1), (A2) y (A3)

15



20

en las que:

- Z y Z' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, un grupo hidroxilo y un grupo hidroxilo protegido -OR, en el que el R es un grupo protector de hidroxilo;
- W representa un dienófilo seleccionado entre SO_2 y un compuesto diacilazo tal como 4-fenil-1,2,4-triazolina-3,5-diona o ftalazina-1,4-diona; y
- R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido -OR, en el que el R es un grupo protector de hidroxilo, alquilo C₁-C₆ o alquenilo C₁-C₆, opcionalmente sustituidos con halógeno, hidroxilo, ciano o amino; o un grupo dialquil(C₁-C₅)éter o alquil(C₁-C₅)amino.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es un átomo de yodo.

21

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que W es el grupo SO₂.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno e hidroxilo.

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R₁, R₂ y R₃ son, simultáneamente hidrógeno.

10 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Z y Z' se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxilo y un grupo hidroxilo protegido -OR en el que el grupo protector se selecciona entre un grupo siliéter y un éster carboxílico.

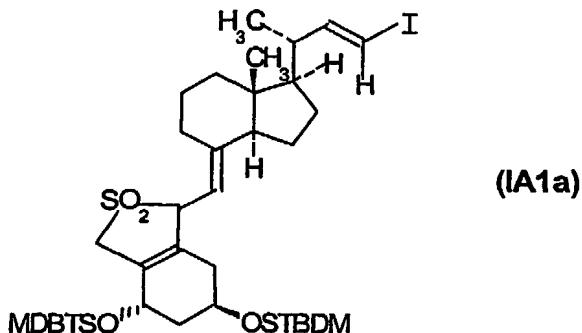
15 7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que simultáneamente:

- X es un átomo de yodo,
- W es el grupo SO₂,
- R₁, R₂ y R₃ son hidrógeno, y

20 - Z y Z' se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxilo y un grupo hidroxilo protegido -OR en el que el grupo protector se selecciona entre un grupo siliéter y un éster carboxílico.

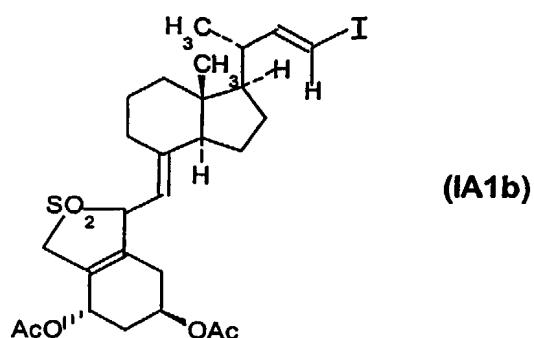
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionado del grupo
25 formado por:

30



22

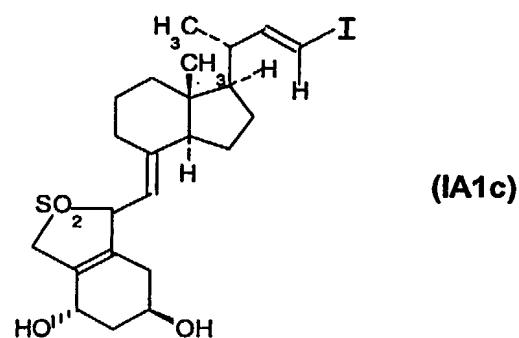
5



(IA1b)

10

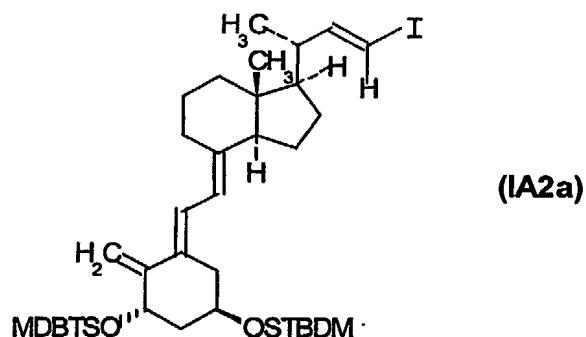
15



(IA1c)

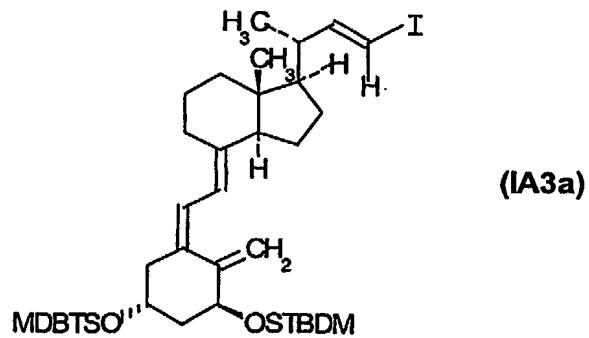
20

25



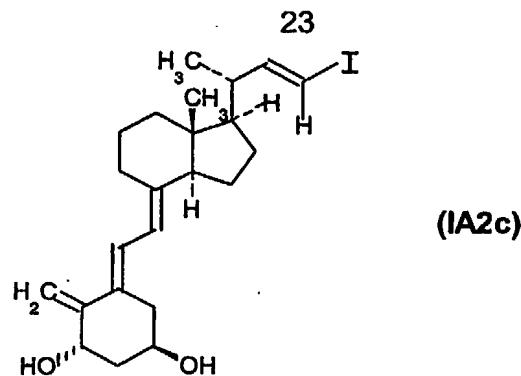
(IA2a)

30

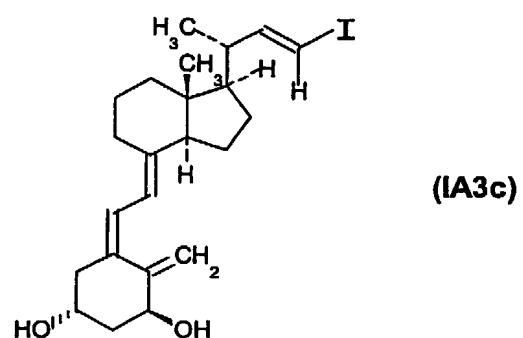


(IA3a)

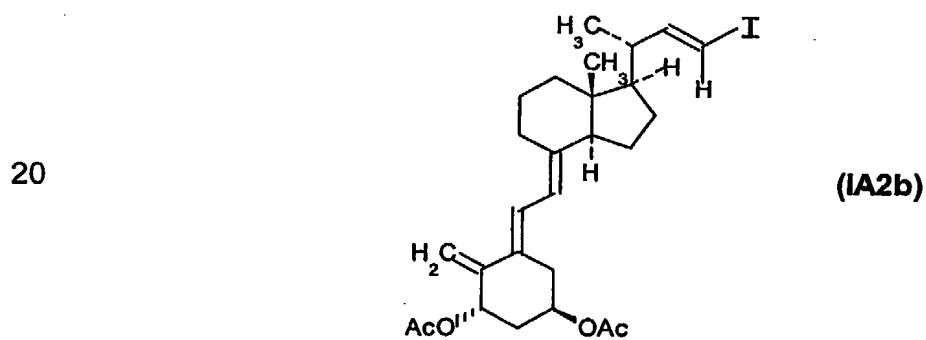
5



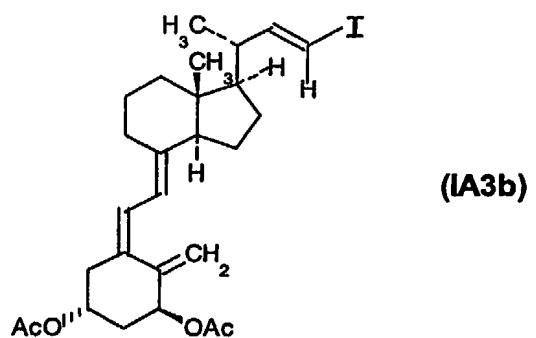
10



15



25



30

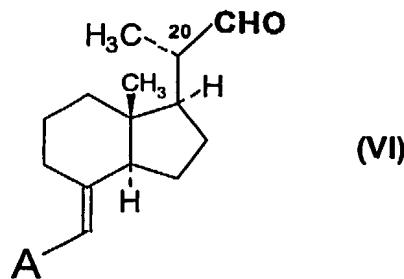
donde

24

STBDM o MDBTS representa un grupo t-butildimetilsililo; y
OAc o AcO representa un grupo acetoxi.

9. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), según cualquiera de
5 las reivindicaciones 1 a 8, que comprende hacer reaccionar un aldehído de fórmula
general (VI)

10



en la que A tiene el significado indicado en relación con los compuestos de fórmula
15 general (I), con un haloformo seleccionado entre cloroformo, bromoformo y
yodoformo, en presencia de una sal o complejo de cromo bivalente (Cr^{2+}), y, si se
desea, convertir el compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
deseado.

20 10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la reacción del aldehído con el
haloformo se efectúa en el seno de un disolvente polar aprótico.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que dicho disolvente polar aprótico
es un éter.

25

12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que dicho disolvente polar aprótico
es tetrahidrofurano (THF).

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que la
30 reacción del aldehído con el haloformo se efectúa a una temperatura comprendida
entre -50°C y +30°C.

14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que dicha sal
de cromo bivalente es el cloruro de Cr^{2+} (Cl_2Cr).

15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que el cromo bivalente puede regenerarse con manganeso/triclorometilsilano.

5 16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que el cromo bivalente se obtiene *in situ* a partir de una sal de cromo trivalente mediante la reacción con un hidruro metálico, o con tetrakis(dimetilaminoetileno), o por electroreducción, o por manganeso metálico.

10 17. Procedimiento según la reivindicación 9, que comprende convertir el compuesto de fórmula (I) obtenido en otro compuesto de fórmula (I), de manera que:

- cuando en el aldehído (VI) de partida el resto A responde a la fórmula general (A1) y se desea obtener el compuesto de fórmula (I) en el que A es el resto de fórmula

15 general (A2), el producto obtenido de la reacción del aldehído con el haloformo en presencia de una sal o complejo de Cr²⁺ se hace reaccionar con una base,

- cuando en el aldehído (VI) de partida el resto A responde a la fórmula general (A1) y se desea obtener el compuesto de fórmula (I) en el que A es el resto de fórmula

20 general (A3), el producto obtenido de la reacción del aldehído con el haloformo en presencia de una sal o complejo de Cr²⁺ se hace reaccionar, en primer lugar, con una base, y, posteriormente, se somete a irradiación lumínica UV o VIS hasta obtener la configuración 5(Z), y

25 - cuando en el aldehído (VI) de partida el resto A responde a la fórmula general (A2) y se desea obtener el compuesto de fórmula (I) en el que A es el resto de fórmula general (A3), el producto obtenido de la reacción del aldehído con el haloformo en presencia de una sal o complejo de Cr²⁺ se somete a irradiación lumínica UV o VIS hasta obtener la configuración 5(Z).

30 18. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que cuando se desea transformar un resto de fórmula general (A1) en un resto de fórmula general (A2) la base a utilizar se selecciona entre los carbonatos y bicarbonatos de metal alcalino, y la reacción se lleva a cabo en un disolvente polar protíco o aprótico.

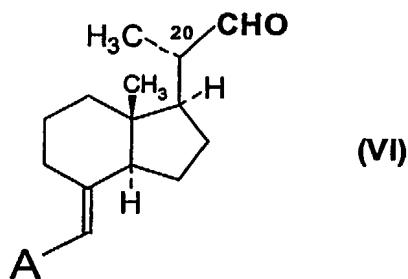
19. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que cuando se desea transformar un resto de fórmula general (A2) en un resto de fórmula general (A3) la irradiación lumínica se lleva a cabo en presencia de yodo o de seleniuro de difenilo y luz difusa, o
5 bien en presencia de fotosensibilizadores derivados de antraceno, acridina o fenacina y luz ultravioleta.

20. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que los compuestos de fórmula general (I) en los que Z y/o Z' son grupos hidroxilo libre se obtienen mediante la
10 desprotección de los compuestos correspondientes en los que Z y Z' son grupos hidroxilo protegidos (-OR).

21. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que los compuestos de fórmula general (I) en los que Z y/o Z' son grupos hidroxilo protegidos (-OR) se obtienen
15 mediante la protección de los compuestos correspondientes en los que Z y Z' son grupos hidroxilo libre.

22. Uso de un compuesto de fórmula general (VI)

20



25

en la que A tiene el significado indicado en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula general (I) definido en las reivindicaciones 1 a 8.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2004/000511

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁷ C07C401/00 // A61K31/59

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁷ C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 9203414 A (LEO PHARM.), 05-03-1992 claim 1, mentioned in the application	1-22
A	EP 78704 A (RESEARCH INSTITUTE FOR MEDICINE AND CHEMISTRY), 11-05-1983 claim 4, mentioned in the application	1-22
A	Database CA in STN, AN 106:83937 & TAKAI et al. J. American Chemical Society, vol. 108, n° 23, pages 7408-7410, 1986. "Simple and selective method for aldehydes, conversion by means of a haloform-cromous chloride system". abstract	9-16
P,A	WO 2004037781 A (LEO PHARMA), 06-05-2004 the whole document	1-22

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier document but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 20 January 2005 (20.01.05)	Date of mailing of the international search report 3 February 2005 (03.02.05)
Name and mailing address of the ISA/ SPTO Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 2004/000511

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9203414 A1	05.03.1992	CA 2078555 A1 IE 912462 A1 IE 66241 B AU 8422391 A FI 925547 A FI 103791 B AU 636510 B2 CZ 9203726 A3 CZ 286485 B EP 0543864 A1 JP 6500089 T JP 3246914 B LV 10089 AB AT 115562 T DE 69105981 D LT 965 A LT 3666 B SK 372692 A3 SK 281443 B ES 2068601 T DE 69105981 T DK 543864 T GR 3014922 T US 5447924 A RU 2126384 C1 KR 203227 B1	16.02.1992 26.02.1992 13.12.1995 17.03.1992 07.12.1992 30.09.1999 29.04.1993 12.05.1993 12.04.2000 02.06.1993 06.01.1994 15.01.2002 10.05.1994 15.12.1994 26.01.1995 27.03.1995 25.01.1996 12.04.1995 12.03.2001 16.04.1995 20.04.1995 08.05.1995 31.05.1995 05.09.1995 20.02.1999 15.06.1999
EP 0078704 A1	11.05.1983	EP 0078705 A1 GB 2108506 AB JP 58126861 A JP 2024268 B JP 1598437 C JP 58126862 A JP 3053299 B JP 1694816 C GB 2114570 AB ZA 8208012 A ZA 8208011 A US 4554105 A CA 1204752 A1 IL 67152 A IL 67153 A CA 1221707 A1 AT 26838 T DE 3276167 D AT 33828 T DE 3278400 D US 4772433 A JP 2000163 A JP 5067627 B	11.05.1983 18.05.1983 28.07.1983 29.05.1990 28.01.1991 28.07.1983 14.08.1991 17.09.1992 24.08.1983 28.09.1983 25.01.1984 19.11.1985 20.05.1986 31.07.1986 31.12.1986 12.05.1987 15.05.1987 04.06.1987 15.05.1988 01.06.1988 20.09.1988 05.01.1990 27.09.1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 2004/000511

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO2004037781 A 1	06.05.2004	JP 1855993 C NONE	07.07.1994 07.07.1994
-----	-----	-----	-----

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD**CIP⁷ C07C401/00 // A61K31/59**

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷ C07C

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAS**C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES**

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	WO 9203414 A (LEO PHARM.), 05-03-1992 reivindicación 1, citada en la solicitud	1-22
A	EP 78704 A (RESEARCH INSTITUTE FOR MEDICINE AND CHEMISTRY), 11-05-1983 reivindicación 4, citada en la solicitud	1-22
A	Base de datos CA en STN, AN 106:83937 & TAKAI et al. J. American Chemical Society, vol. 108, nº 23, págs. 7408-7410, 1986. "Simple and selective method for aldehydes, conversion by means of a haloform-cromous chloride system". resumen	9-16
P,A	WO 2004037781 A (LEO PHARMA), 06-05-2004 todo el documento	1-22

 En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.		
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.		
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

20 Enero 2005 (20.01.2005)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

03 FEB 2005 03.02.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

Funcionario autorizado

P. Fernández Fernández

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

14012406250

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES 2004/000511

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9203414 A1	05.03.1992	CA 2078555 A1 IE 912462 A1 IE 66241 B AU 8422391 A FI 925547 A FI 103791 B AU 636510 B2 CZ 9203726 A3 CZ 286485 B EP 0543864 A1 JP 6500089 T JP 3246914 B LV 10089 AB AT 115562 T DE 69105981 D LT 965 A LT 3666 B SK 372692 A3 SK 281443 B ES 2068601 T DE 69105981 T DK 543864 T GR 3014922 T US 5447924 A RU 2126384 C1 KR 203227 B1	16.02.1992 26.02.1992 13.12.1995 17.03.1992 07.12.1992 30.09.1999 29.04.1993 12.05.1993 12.04.2000 02.06.1993 06.01.1994 15.01.2002 10.05.1994 15.12.1994 26.01.1995 27.03.1995 25.01.1996 12.04.1995 12.03.2001 16.04.1995 20.04.1995 08.05.1995 31.05.1995 05.09.1995 20.02.1999 15.06.1999
EP 0078704 A1	11.05.1983	EP 0078705 A1 GB 2108506 AB JP 58126861 A JP 2024268 B JP 1598437 C JP 58126862 A JP 3053299 B JP 1694816 C GB 2114570 AB ZA 8208012 A ZA 8208011 A US 4554105 A CA 1204752 A1 IL 67152 A IL 67153 A CA 1221707 A1 AT 26838 T DE 3276167 D AT 33828 T DE 3278400 D US 4772433 A JP 2000163 A JP 5067627 B	11.05.1983 18.05.1983 28.07.1983 29.05.1990 28.01.1991 28.07.1983 14.08.1991 17.09.1992 24.08.1983 28.09.1983 25.01.1984 19.11.1985 20.05.1986 31.07.1986 31.12.1986 12.05.1987 15.05.1987 04.06.1987 15.05.1988 01.06.1988 20.09.1988 05.01.1990 27.09.1993

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES 2004/000511

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
		JP 1855993 C	07.07.1994 07.07.1994
WO2004037781 A 1	06.05.2004	NINGUNO	-----